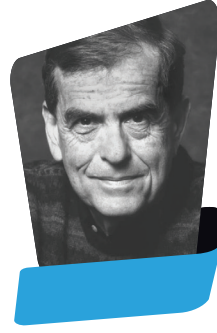


# PROTEİNLERİN HEDEFLENEN BOZUNMASI

## UBIKUITİN SİSTEMİ

Proteinler, insanlar ve tüm bitki ve hayvan krallıkları için tüm yaşam formlarının motorlarıdır.





Aaron Ciechanover

Nobel Kimya Ödülü Sahibi, 2004

Proteinler, insanlar ve tüm bitki ve hayvan krallıkları için tüm yaşam formlarının motorlarıdır. Proteinler hem organları (kemikler, kaslar ve deri gibi) oluşturmak hem de bedensel işlevleri yerine getirmek için kullanılır. Bu işlevler, sindirimden (gıdanın işlenmesi ve enerjiye dönüştürülmesi), hareket ve duyunun sağlanmasına (görme ve işitme), aynı zamanda protein olan antikorlarımızla vücudu yabancı istilacılardan korumaya kadar uzanır.

## Proteinler nelerdir?

Harfleri içeren bir dildeki kelimelerle karşılaştırılabilirler. İbrani alfabesinde, içinden sayısız kelimenin oluşturulabileceği 26 harf vardır. Ancak yazarken, bir kelimedeki ortalama harf sayısı 3 ile 8 arasında değişen bu sonsuz seçeneklerin sadece bir kısmını kullanırız.

## Vücudu oluşturan proteinlerin yapı taşları

Proteinler, DNA tarafından yönetilen belirli bir sırayla birbirine bağlanan amino asit zincirleridir. Konuşulan bir dilin kelimelerinin aksine, ortalama protein yüzlerce amino asitten oluşur. Proteinlerin geniş uzunluğu ve amino asitlerin kimyasal bileşimi, proteinleri yüksek sıcaklıklar, radyasyon ve kimyasallar gibi birçok faktöre duyarlı hale getirir. Tüm bu faktörler proteinlere zarar verir ve kırılabilir yapılarını değiştirerek işlevlerini olumsuz yönde etkiler. Proteinler hasar gördüğünde veya işlevlerini yerine getirmeyi bıraktığında ve artık ihtiyaç duyulmadığında vücut onları parçalar. Doktora danışmanım Prof. Avram Hershko ve Philadelphia'daki Fox Chase Kanser Merkezi'nden araştırma işbirliğimiz Prof. Irwin Rose ile, hücrelerdeki proteinlerin hedeflenen bozunmasından sorumlu mekanizmayı keşfettik. Bu bozunma, artık ihtiyaç duyulmayan hasarlı proteinleri veya proteinleri tanıırken, "sağlıklı" işlevsel olanları bozulmadan bırakabilir. Bu mekanizma, sistemde keşfettiğimiz ilk protein olan ana proteini olan ubiquitin'den sonra ubiquitin sistemi olarak adlandırılır. ubiquitin'in rolü, istenmeyen proteinleri etiketlemek, böylece hücrenin "öğütücüsü" onları tanıyabilir ve parçalayabilir, böylece hücrenin normal şekilde çalışmasını sağlar. Bu yazımızda, bize diğer ödüllerin yanı sıra 2004 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandıran bir çalışmada keşfettiğimiz proteinlerin ve ubiquitin sisteminin hikâyesini anlatacağız.

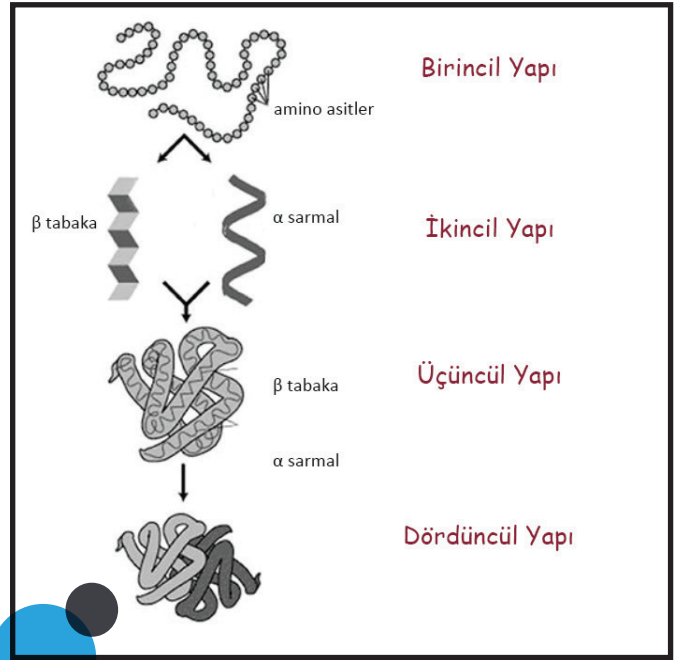
Profesör Ciechanover, vücut hücrelerinde protein yıkımından sorumlu olan ubiquitin sistemini keşfettiği için 2004 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandı.

## Proteinler: Nelerdir ve Vücuttaki İşlevleri Nelerdir?

### Boncukların Büküm Zincirleri

Proteinler, amino asitler adı verilen yapı taşlarından yapılan temel biyolojik moleküllerdir. Vücudumuzdaki (ve diğer tüm bitki ve hayvanlardaki) tüm proteinleri oluşturan 20 farklı amino asit vardır. Amino asitleri bir zincir oluşturmak için birbirine bağlanan boncuklar olarak düşünün. Bu zincir, bir proteinin en temel yapısıdır ve

birincil yapı olarak adlandırılır (Şekil 1A). Bu zincir kıvrılıp dönme-ye başladığında daha karmaşık yapılar oluşur (Şekil 1B). En yaygın olanı, alfa ( $\alpha$ ) sarmalı verilen bir spiral veya beta ( $\beta$ ) sayfası adı verilen bölme benzeri bir yapıdır. Üçüncül yapı (Şekil 1C), katlanmış ikincil yapıların oluşturduğu üç boyutlu bir yapıdır ve hücrede çeşitli işlevleri yerine getirebilen bir protein oluşturur. Dördüncü ve son yapıya kuaterner yapı denir (Şekil 1D) ve birbiriyle etkileşime giren en az iki proteinden oluşur.



**Şekil 1** Bir proteinin yapısı. Proteinler, amino asit adı verilen 20 "boncuk"tan yapılıdır. Amino asitler birbirine bağlandığında birincil yapı (A) adı verilen bir zincir oluştururlar. Birincil yapı bükülebilir ve dönebilir ve ikincil, üçüncül ve dördüncül yapılar (sırasıyla B-D) olarak adlandırılan daha karmaşık biçimler alabilir. İkincil yapı iki ana biçimde gelir: alfa sarmalı ve beta sayfası (B). Üçüncül yapı, ikincil yapının (C) katlanmasından kaynaklanır. Sadece belirli proteinlerde oluşan kuaterner yapı birbiriyle etkileşen en az iki proteinden oluşur (D)

Proteinleri yumurta, peynir veya et gibi gıdalar yoluyla tükettiğimizde, onları zincir halinde almamız mümkün değildir, çünkü bu durumda vücudu istila eden yabancı maddeler gibidirler ve bir bağışıklık tepkisini tetiklerler. Bunun yerine sindirim sistemi proteinleri kompleks zincirlerinden amino asitlerine ayırır ve bunlar vücut tarafından emilir. Vücut, ihtiyaç duyduğu yeni proteinleri oluşturmak için bu emilen amino asitleri kullanabilir.

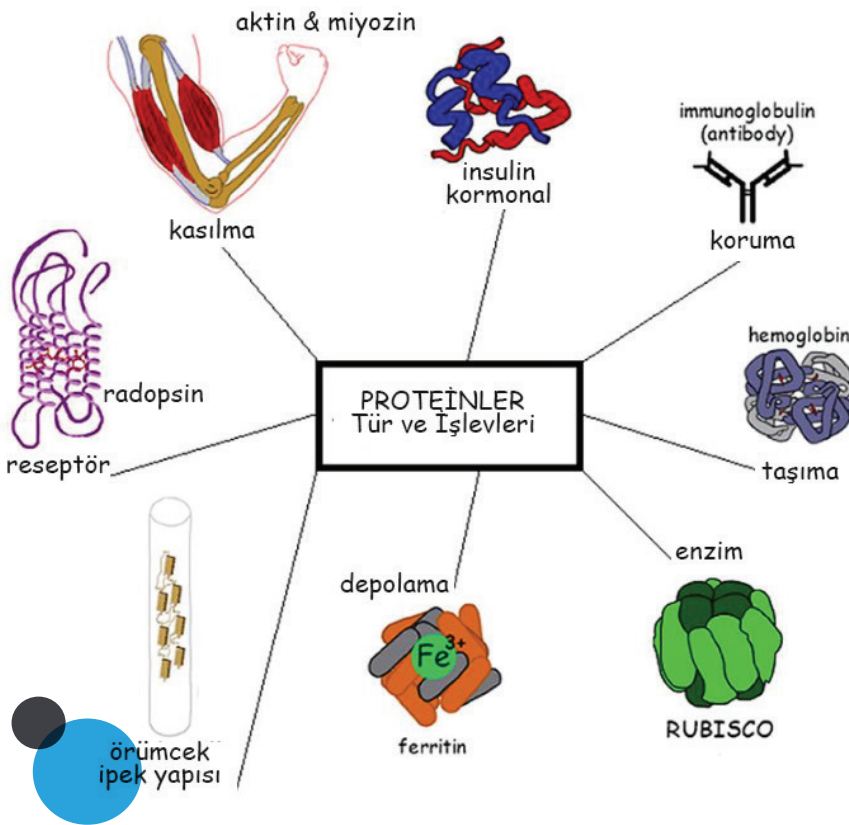
## İçimizdeki Protein Senfonisi

İnsan vücudunda, vücut hücrelerinin her birinde milyonlarca kopyası bulunan yaklaşık 25.000 farklı protein vardır. Enerji üretimi gibi temel işlevler için gerekli olan

bazı proteinler her hücrede bulunurken, diğerleri gözdeki ışık reseptörleri gibi sadece belirli dokularda bulunur. Bu proteinler, hayata dair olan harika bir senfonide birlikte çalarlar. Bu orkestranın güzelliği, proteinlerin bir iletkene bile ihtiyaç duymamasıdır; her protein, herhangi bir anda ne yapması gerektiğini tam olarak bilir. Bu işlevlerin çoğu otomatiktir; atan kalp, akciğerlerde gaz değişimi, böbreklerde süzme, sindirim sisteminde sindirim, hatta duruş ve yürüme. Düşünmek, konuşmak ve yazmak gibi yaptığımız şeylerin sadece küçük bir kısmını aktif olarak düşünürüz. Proteinler vücutta çok çeşitli işlevleri yerine getirir (Şekil 2); işte birkaç örnek. Hareket etmek için vücudun kasları kullanması gerekir. Ama kaslarımızı hareket ettiren nedir? Kas hücrelerimizde bulunan aktin ve miyozin

adı verilen iki protein. Aktin ve miyozini birbirine kilitlenen ve birbirine karşı hareket eden dişli çarklar olarak düşünebilirsiniz. Miyozinin "başı" aktine doğru hareket edebilir ve aktin filamentine bağlandığında onu çeker ve aynı anda başka bir bitişik aktin filamentini kendisine doğru çeker. İki aktin filamentinin birbirine doğru çekilmesi (bir kastaki birçok miyozin başı tarafından aynı anda meydana gelir) kasların kasılmasına neden olur.

Farklı bir örneğe bakalım, nefes almak. Neden nefes aldığımızı biliyor musun? Enerji yaratmak için. Hücrelerimizin kullanması için enerji üretebilmek için havadaki oksijeni dokularımıza emeriz. Bu enerjiyi üretme sürecinde atık ürün olarak CO<sub>2</sub> gazı oluşur ve akciğerler tarafından vücuttan atılması gerekir. Hem akciğerlerden hücrelere oksijen transferine (inhalasyon sırasında) hem de hücrelerden akciğerlere CO<sub>2</sub> transferine (ekshalasyon sırasında) hemoglobin adı verilen bir protein aracılık eder. Hemoglobin kırmızı kan hücrelerinde bulunur ve kana kırmızı rengini verir (Sağdaki Şekil 2'ye bakın). Bizi hastalıklardan ve enfeksiyonlardan koruyan vücudun bağışıklık sistemine bakarsak, bu durumda antikor adı verilen proteinleri de buluruz. Antikor proteinleri kendilerini istilacı virüslere veya bakterilere bağlar ve istilacının etkisiz hale getirilmesine ve yok edilmesine neden olur (Şekil 2, sağ üst köşe). Antikor oluşturmanın bir yolu, grip, çocuk felci veya kızamık gibi hastalıklara karşı bir aşı uygulamaktır. Aşılar, hastalığa neden olmayan, ancak buna karşı antikorlar oluşturmak için bağışıklık sistemini tetikleyebilen ölüm veya zayıflamış bir virüsten oluşabilir. Aşılamadan sonra aynı tip virüsler veya bakteriler vücuda girerse, vücut aşığı karşı oluşturulan antikorları kullanarak onları almaya ve yok etmeye hazır olacaktır. Bu, bugün özellikle önemlidir, çünkü antikorların bizi, ister hastalandıktan sonra (Allah korusun) ister aşı olduktan sonra oluşsun, COVID-19'a neden olan koronavirüs olan SARS-CoV-2'den koruyacağını umuyoruz. Protein fonksiyonlarının diğer örnekleri Şekil 2'de bulunabilir.



**Şekil 2** Proteinlerin vücuttaki işlevlerine örnekler. Soldan saat yönünde: Rodopsin adı verilen gözdeki ışık alıcısı, düşük ışık koşullarında görüş sağlar; kas hücrelerinde aktin ve miyozin kasların kasılmasını sağlar; pankreas tarafından salgılanan insülin adı verilen bir hormon kandaki şeker seviyesini düzenler; antikor adı verilen bağışıklık sistemi proteinleri, yabancı istilacıları etkisiz hale getirmeye yardımcı olur; kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobin hücrelere oksijen taşır; rubisco, güneş ışığının bitkilerde ve diğer organizmalarda şeker formunda enerjiyi dönüştürülmesinde rol oynar; ferritin depolanabilmesi için hücrelerdeki demiri bağlar (bir ferritin eksikliği anemiye yol açabilir); örümcek ağları, örümcek tarafından salgılanan yapısal proteinlerden oluşur.



**Şekil 3** Gıdalarda bulunan proteinler oda sıcaklığında ve daha yüksek sıcaklıklarda zarar görmektedir. Süt ve et, haşlanmış yumurtayı "pişirememeniz" ile aynı nedenlerle buzdolabından çok çabuk bozulur. Oda sıcaklığında ve daha yüksek sıcaklıklarda proteinler, kendilerine uygun işlevlerini veren organize yapılarını kaybeder ve "düzensiz" hale gelirler.

### **Hassas Proteinler: Pişmiş Yumurta Neden Çiğ Haline Döndürülemez?**

Açıklandığı gibi, vücudun çeşitli önemli işlevleri yerine getiren birçok protein türü vardır. Sorun şu ki, proteinler son derece hassastır ve kolayca zarar görebilir. Örneğin süt veya taze eti buzdolabından çıkarırsanız çok çabuk bozulurlar (Şekil 3). Benzer şekilde, bir yumurta pişirildiğinde, ısı proteinleri sıvı halden katı hale dönüştürür ve ne yaparsanız yapın yumurtayı eski haline döndürmek imkânsızdır. Aynı şey kızarmış yumurta için de geçerli. Kırık kabuğu tekrar bir araya getirseniz, her şeyi tekrar kabuğa koysanız ve buzdolabında soğutsanız bile, yumurta orijinal sıvı durumuna geri dönmeyecektir.

Bir proteinin yapısını değiştirme işlemine denatürasyon denir ve ısı, oksijen veya radyasyona maruz kalma nedeniyle oluşabilir. Bu neden oluyor? Çünkü yiyeceklerdeki proteinler, yemek pişirmede kullanılan sı-

caklıklar gibi oda sıcaklığında ve daha yüksek sıcaklıklarda bozulur. Proteinler, açıkladığımız gibi, küresel sarmallar gibi karmaşık yapılara katlanırlar. Proteinler ısıtıldığında, üç boyutlu yapılarını bir arada tutan nispeten zayıf kimyasal bağlar zayıflayarak proteinlerin şekillerini kaybetmelerine ve "düzensiz" hale gelmelerine neden olur. Çözülmüş ve sonra birbirine dolanmış bir iplik yumağı düşünün. Bu düzensizlik proteinlerin fonksiyonlarını kaybetmesine neden olur. Bu işleme denatürasyon denir. Denatürasyon, radyoaktif materyallerden gelen radyasyon veya güneşten gelen ultraviyole radyasyondan da kaynaklanabilir. Protein denatürasyonunun bir başka nedeni, havadaki oksijenin neden olduğu gibi amino asitlerdeki kimyasal değişikliklerdir. Denatüre edici faktörlerden protein yapısına verilen hasar, proteinin olması gerektiği gibi çalışmasının durmasına neden olur. Hasarlı proteinlere ek olarak, hücre bölünmesi gibi sadece belirli zamanlarda işlevine ihtiyaç duyulan birçok protein vardır. Bu, hücrenin yaşam döngüsündeki adımlardan biridir ve her şey yolundayken, belirli bir

noktada sık sık meydana gelir. Bölünme sonucunda iki hücre oluşur. Ayrıca, bir hücre öldüğünde, kalan hücre, kaybolan hücreyi telafi etmek için tekrar bölünecektir. Bu bölünmeye belirli proteinler ("bölünme hızlandırıcıları") aracılık eder ve bir kez bölünme gerçekleşikten sonra artık bunlara ihtiyaç duyulmaz. Bozulurlar ve yerlerine "bölünme engelleyicileri" yaratılır ve bu böyle devam eder. Bu bölünme hızlandırıcıları hücrede kalırsa, hücre kontrolsüz bir şekilde birçok kez bölünmeye devam edecek ve bu da kanser gibi hastalıklara yol açabilecektir. Yukarıdaki tüm nedenlerden dolayı insan vücudundaki proteinler de zarar görebilir. Vücudun yüksek sıcaklığı (kabaca 37 °C), havadaki oksijene maruz kalması, radyasyon ve kimyasallar, vücudumuzu oluşturan proteinlere zarar veren nedenlerdir. Belirtilmesi gereken önemli bir nokta, amacı tek bir yaşam sürdürmek olan tüm kimyasal reaksiyonları optimize etmek için 37 °C'de yaşamın gerekli olmasıdır. Oksijen ihtiyacını da kimse inkâr edemez. Böylece, belki de paradoksal olarak, yaşamı sürdürmek için en önemli iki faktörün

proteinlerin yapısına zararlı olduğu keşfedildi. Bu nedenle evrim, bu hasarla başa çıkmak, onu etkisiz hale getirmek ve yaşamı mümkün kılmak için sabitleme ve kalite kontrolü için mekanizmalar geliştirmesini sağlamıştır. Bu mekanizmalar, yaşamın kendisinin içsel bir parçasıdır. Bu, bir trafik kazası ve sonrasında meydana gelen hasarı onarmaya benzemez, çünkü kazalar olabilir de olmayabilir de. Daha ziyade, bunlar birleşik süreçlerdir, hayatta kalmak için ödediğimiz bedeldir ki buna inşaat uğruna yıkım diyeceğim. Vücut, genetik materyal, DNA da dâhil olmak üzere tüm unsurlarını hasardan koruyan birçok kalite kontrol mekanizmasına sahiptir. Hatta her bir unsuru korumak için bir dizi farklı mekanizma, bir tür güvenlik ağıdır ve bu çevreden korunmanın ne kadar önemli olduğunun kanıtı bile vardır. Biz burada bu sistemlerden sadece bir tanesini, hasarlı veya gereksiz proteinleri, birikimlerinin neden olduğu hasarı önlemek için parçalayanı tartışacağız.

### **Vücut, Zarar Görmüş veya İşlevini Tamamlamış ve Artık İhtiyaç Duymayan Proteinlerle Nasıl Başa Çıkıyor?**

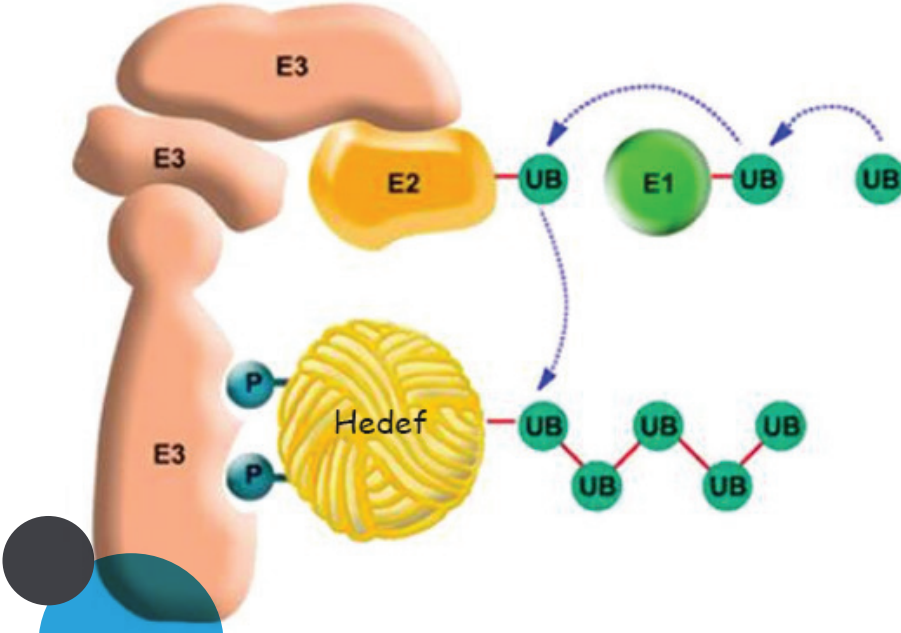
Eğer öyleyse, zarar görmüş proteinlerle, işlevi sona eren ve artık ihtiyaç duyulmayan, işlevi ve/veya birikiminin devam etmesi zarar verebilecek proteinlerle vücut nasıl başa çıkıyor? Onları en temel elementlerine, yani amino asitlere ayırır. Bozunma hızı şaşırtıcıdır: Vücuttaki proteinlerin yaklaşık %6-7'si her gün bozunur ve çok doğru bir şekilde onların ardından yaratılan yenileriyle değiştirilir (vücudumuzdaki her hücrede bulunan DNA ve RNA sistemleri tarafından). Bu, bir veya iki ay gibi kısa bir süre içinde vücudumuzdaki tüm proteinlerin alışılmadık şekilde değiştirildiği anlamına gelir. Ömrü çok kısa olan ve saatte birkaç kez değiştirilen bazı proteinler olduğu gibi, hemoglobinin uzun ömürlü ve yalnızca birkaç ayda bir değiştirilen başka proteinler de vardır. Ortaya çıkan büyüleyici soru, eğer vücudunuzdaki tüm proteinler 2 ay öncekinden farklıysa, hala eskisi ile aynı kişi mi olduğunuzdur. Tüm "donanımlarımız" değiştirilirken, bizi insan yapan "yazılım"

olan anılar, yetenekler ve duygular nasıl korunur? Diğer bir soru ise, sürekli yenileniyorsak neden yaşıyoruz? Bu büyüleyici sorular hala cevapsiz. Bildiğimiz şey, hasarlı veya gereksiz proteinlerin spesifik bozulmasından sorumlu hücresel sistemin nasıl çalıştığıdır. Bu sisteme Ubikuitin sistemi denir. Burada, vücuttaki protein bozunma sistemlerinin arızalanmasıyla bağlantılı, bazıları ağır olan bazı hastalıklar olduğunu belirtmekte fayda var. Örneğin Alzheimer hastalığında, bozunması gereken ancak bunu yapamayan bazı proteinler beyinde birikir ve sonuçta beyin küçülmesine ve bilişsel işlevlerin, hafızanın kaybına yol açar. Benzer bir durum Parkinson hastalığında da görülmektedir. Maligniteler de bazen fonksiyonel düzenleyici proteinlerin kodu olan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanabilir. Bu mutasyonlar onları onkogenlere, yani kansere neden olan genlere (Yunanca oncos şişmesi) dönüştürür. Vücuttaki protein bozunma mekanizmalarını anlamak, bu nedenle, ilaçlar geliştirmemizi ve protein bozunma sisteminin uygun işlevini geri yükleyerek Alzheimer hastalığı gibi durumları tedavi etmemizi sağlayabilir. Bazı hastalıkları tedavi etmek için hücrelerdeki protein bozunma sistemine kasıtlı olarak zarar vermek de mümkündür. Böyle bir hastalığın bir örneği de multipl miyelomdur. Bu duruma, kemik iliğinde antikör oluşturan hücrelerin kontrolsüz hücre bölünmesi neden olur. Bu hızlandırılmış bölünme, kemik yapısında hasara yol açarak kırılmalara ve ayrıca beyaz ve kırmızı kan hücreleri gibi kemik iliğindeki diğer hücrelerin bölünmesinin baskılanmasına neden olur. Bu, kanın oksijen bağlama yeteneğinin azalması nedeniyle solunum güçlüklerine ve onlarla savaşacak beyaz kan hücrelerinin eksikliğinden kaynaklanan enfeksiyonlara neden olabilir. Bu hücrelerdeki protein bozunma sistemlerine müdahale ederek ve kasıtlı olarak antikörlerin bozunmasını önleyerek, proteinler onları üreten hücreleri oluşturabilir ve öldürebilir, böylece hastalığı yavaşlatabilir. Daha sonraki bir bölümde, multipl miyelom hastalığına ve tıbbi tedavisine daha ayrıntılı olarak değineceğiz.

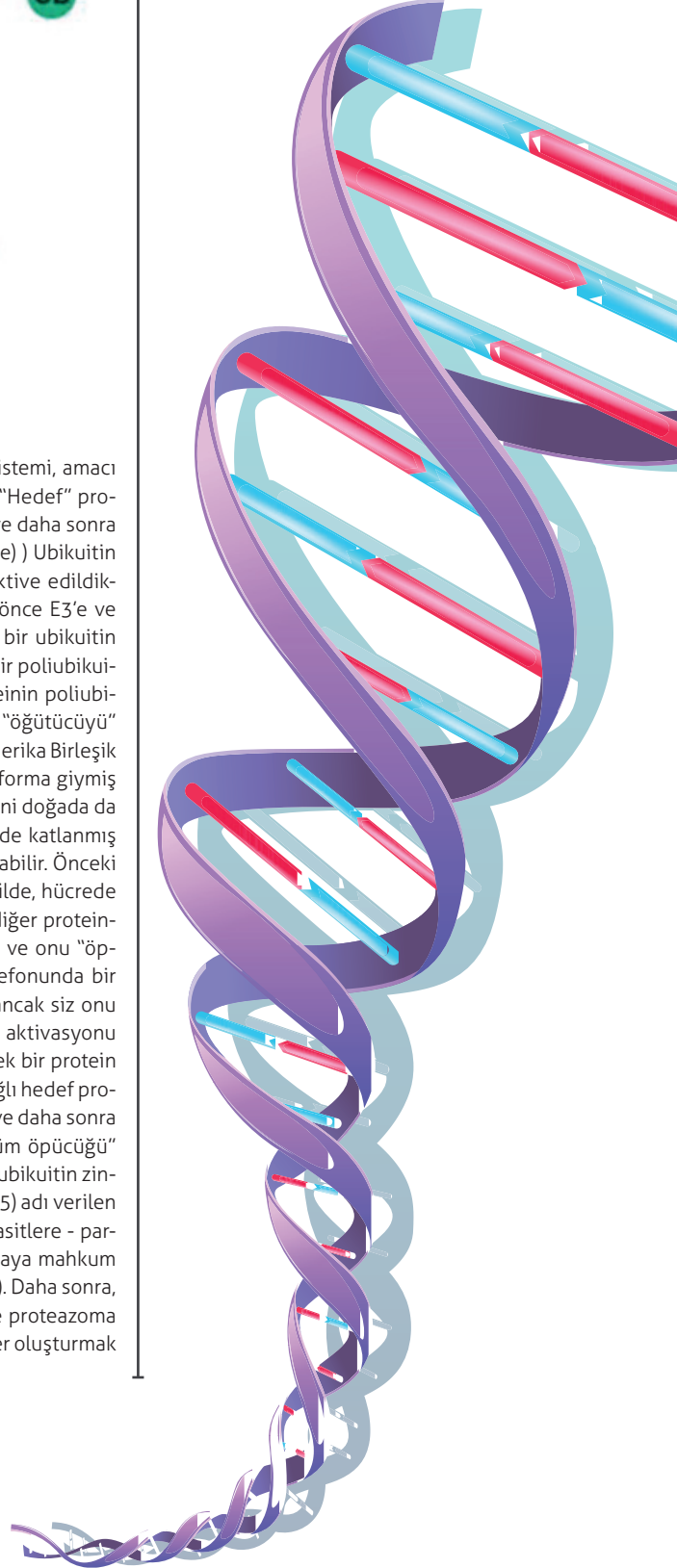
### **Protein Bozunması İçin Bir Sistem Ubikuitin: Proteinler için "Ölüm Öpücüğü"**

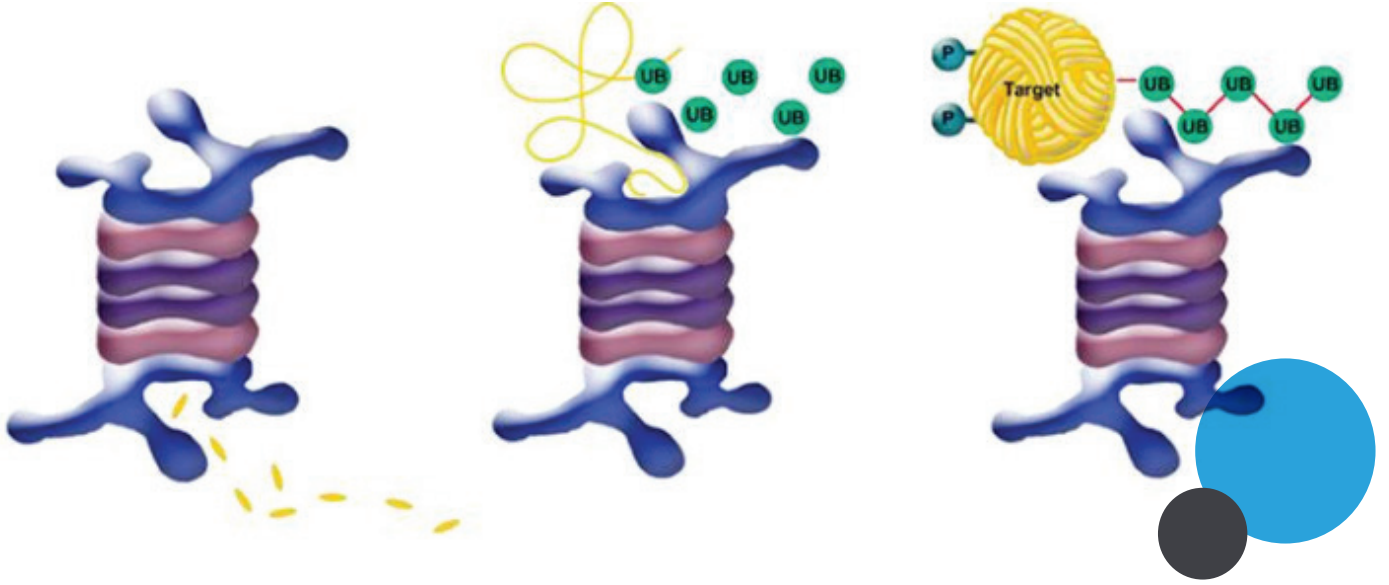
Daha önce de belirttiğimiz gibi, vücuttaki proteinlerin bozulmasının birkaç nedeni vardır. Birinci neden kalite kontrol, yani yukarıda bahsedilen denatürasyondan zarar görenler gibi anormal proteinlerin parçalanması içindir. Diğer bir neden ise, sürecin düzenlenmesi, yani hücre bölünmesi gibi proteine bağımlı süreçlerin hızlandırılması veya engellenmesidir. Üçüncü bir neden, dokuların uygun şekilde farklılaşması içindir. Embriyo gelişiminin bir parçası olarak, vücudun farklı doku ve organlarını oluşturmak için hücrelerin farklılaşması gerekir: beyin hücreleri, pankreas hücreleri, kas hücreleri vb. Her doku, vücuttaki tüm proteinlerin toplamından değil, yalnızca işlevi için ihtiyaç duyulan proteinlerden oluşur. Bu nedenle, hücre farklılaşma sürecinin bir parçası olarak, hücrelerin ve proteinlerin uygun dokuya doğru farklılaşmasına izin veren proteinleri parçalamak gereklidir.

Vücut, işlevsiz veya gereksiz proteinler ile sürekli varlığı gerekli olan işlevsel proteinleri nasıl ayırt edebilir? Bozulması gereken proteinler bir kez tanındığında, gerçekte nasıl parçalanırlar? Bozulmaya yönelik tüm proteinlerin hücre tarafından tanındığı ve "ölüm öpücüğü" dediğimiz bir etiketlemeye tabi tutulduğu ortaya çıktı. Nasıl etiketlenirler? Bir spekülasyon, etiketleme sisteminin, protein denatüre olursa proteinin maruz kalan kısımlarını tanımlayabileceğidir. Bir başka olasılık da, bir protein denatüre olmaya başladığında, proteinde bir fosfat molekülünün eklenmesi gibi başka değişikliklerin meydana gelmesidir ve "ölüm öpücüğü"nü çeken de bu eklemesidir. Bu "öpücük", ubikuitin adı verilen bir protein tarafından gerçekleştirilir. İlk adımda, etiketlenmesi gereken protein, parçalanması amaçlanan (Şekil 4'teki Hedef protein, sarı), kendisini ubikuitin ligazları olarak adlandırılan bir proteinden biriyle ilişkilendirir (bunlar ubikuitin'e bağlandığından veya birleştiğinden) ve buna E3 denir (Şekil 4, pembe). Hedef ve ubikuitin ligaz arasındaki bu bağlanma, bir kilit anahtar gibi çok spesifik. "Kurban" ve ligaz arasındaki bu bağlantı, proteini bir cep telefonu için bir araba montajı gibi yerine sabitler, böylece ubikuitinin ona bağlanması "rahat" olur.



**Şekil 4** Proteinleri parçalanma için etiketlemek için ubiquitin sistemi. Ubikuitin sistemi, amacı bozulmaya yönelik proteinleri etiketlemek olan karmaşık bir sistemdir (merkezde "Hedef" protein). Sistem üç farklı tipte proteinden oluşur: işi ubiquitin proteinini aktive etmek ve daha sonra taşımak olan E1 ve E2 (sırasıyla yukarıda, yeşil ve turuncu) ve ligazı (E3, sol, pembe) Ubikuitin ikincisine bağlanırken görevi hedef proteini tutmaktır. Ubikuitin, E1 tarafından aktive edildikten sonra, E2'ye aktarılır ve E3'e "harete edilen" hedef proteine bağlanır (bazen önce E3'e ve ancak daha sonra hedef proteine transfer edilebilir). İlk önce hedef proteine tek bir ubiquitin molekülü eklenir ve daha sonra daha fazla ubiquitin molekülü ona ve birbirlerine, bir poliubikuitin zinciri (UB, koyu yeşil üst sağ) oluşturmak için uçtan uca bağlanır. Hedef proteinin poliubikuitin zinciri tarafından bu etiketlenmesi, hücreye, proteini parçalamak için şimdi "öğütücüyü" kullanması gerektiğinin sinyalini verir. Bu "ölüm öpücüğü" - poliubikuitin zinciri - Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm cezasına çarptırılan ve önceden işaretlemek için farklı bir üniforma giymiş olanlara benzetilebilir. Ancak bu mahkûmların itiraz hakkı olduğu gibi, hedef proteini doğada da koruma olasılığı vardır: Eğer protein doğal formunu geri kazanmış, doğru bir şekilde katlanmış ve tekrar çalışmaya hazırsa, ubiquitin sökücü proteinler proteinleri birbirinden ayırabilir. Önceki hedeften zincirleyin ve onu, ölüme mahkûm olanları affetme sürecine benzer şekilde, hücrede yeniden kullanım için tek ubiquitin moleküllerine ayırın ve bozunma için gerekli diğer proteinlere bağlanacaklardır (ayrıca bkz. Şekil 5). Ubikuitin hedef proteine bağlanmadan ve onu "öpmeden" önce, iki aktivasyon aşamasından geçmelidir. Bu aktivasyon, bir cep telefonunda bir uygulamayı aktive etmek olarak düşünülebilir—uygulama her zaman kuruludur, ancak siz onu açana kadar aktif değildir (ve sürekli aktif olması için bir neden yoktur. Ubikuitin aktivasyonu şu şekilde gerçekleştirilir: E1—ubikuitini aktive eden bir enzim olarak da bilinen tek bir protein (Şekil 4, sağ üst) Aktive edildiğinde, ubiquitin elli E2 proteininden biri tarafından bağlı hedef proteine taşınır. Aktive edilmiş ubiquitin kendisini hedef proteine bağlar (Şekil 4, altta) ve daha sonra ek ubiquitin proteinleri, hücreye hedef proteini parçalaması için sinyal veren "ölüm öpücüğü" oluşturan poliubikuitin zincirini oluşturmak için ona bağlanır. Hedef protein bir poliubikuitin zinciri ile etiklendiğinde, bu zincir, amacı proteini parçalamak olan proteazom (Şekil 5) adı verilen bir enzimi bağlar. Proteazom, proteini öğüten ve onu temel bileşenlerine - amino asitlere - parçalayan bir "öğütücü" olarak düşünülebilir. İlk başta, poliubikuitin zinciri, bozunmaya mahkûm olan hedef proteini "blender" a yapıştırmak için yapıştırıcı görevi görür (Şekil 5, sağ). Daha sonra, hedef protein diğer enzimler tarafından uzun bir zincire açılır (Şekil 5, merkez) ve proteazoma beslenir. Proteazomdan geçerken, hücrenin geri dönüşürebileceği ve yeni proteinler oluşturmak için kullanabileceği temel bileşenlerine (Şekil 5, sol) indirgenir





**Şekil 5** Ubikuitin etiketli hedef proteinin bozulması. Hedef protein, proteazom (mavi gövde) adı verilen bir protein kompleksi olan "blender" veya "garburator" tarafından parçalanır. (Sağ) Degradasyon için hedeflenen ve aktive edilmiş ubikuitin proteinleri zinciri (UB, bakınız yukarıdaki Şekil 4) tarafından etiketlenen hedef protein ("Hedef," sarı), bu zincir aracılığıyla proteazoma bağlanır. (Orta) Diğer enzimler, hedef proteini açar (yukarıda sarı açık bobin) ve onu proteazoma beslerken, ubikuitin çıkarıcı proteinler, geri dönüştürülen ubikuitin'i serbest bırakır. (Solda) Proteazom kompleksi, katlanmamış hedef proteini, daha sonra tek amino asitlere (aşağıda sarı parçalar) parçalanan küçük amino asit zincirlerine (peptid adı verilen) temel birimlerine indirger. Bir proteinin ubikuitin sistemi tarafından hücrede parçalanması için iki ana aşama olduğuna gördük: (A) Hedef proteine bağlı poliubikuitin zincirinin oluşturulması; ve (B) Proteazomun işe alınması, ardından hedef proteinin bozulması ve bileşenlerinin, amino asitlerin yeni proteinler oluşturmak için geri dönüştürülmesi. Ubikuitin molekülleri de geri dönüştürülür, böylece diğer proteinleri bozulma için etiketleyebilirler. Bu sistemle ilgili harika olan şey, bozulmaya mahkûm olan her proteinin samanlıkta iğne gibi olmasıdır; ihtiyaç duyulan ve vücudun parçalanmaması gereken milyonlarca proteinden biridir. Bu sistemin güzelliği, Ubikuitin'i etiket olarak kullanarak samanlıkta bu iğneyi tanıyabilmesi ve yalnızca hasarlı/gereksiz proteinlerin hedeflenen yıkımını gerçekleştirebilmesidir. Bu hedeflenen etki şekli, proteinleri parçalayan ve bunu ayırım gözetmeksizin yapan diğer biyolojik süreçlerle ilgili olarak ubikuitin sistemine özgüdür. Bu sistemler, lizozom ve otofaji gibi, etraflarındaki her şeyi "yutar" ve yutulan tüm proteini ayırım yapmaksızın bozar. Bu da açlık sırasında yapı taşları ve enerji sağlamak gibi bir amaca hizmet eder. Böyle bir stres anında hangi proteinlerin parçalandığı önemli değildir. Vücudun yapı taşlarına ve enerjiye ihtiyacı vardır ve herhangi bir protein bu amaca hizmet edebilir. Ubikuitin sisteminin işlevi farklıdır; İşlevlerimizin çoğu için kritik olan diğer proteinleri değil, yalnızca bozulması gereken proteinlerin bozulmasını tanımlayabilir ve yönlendirebilir. İnsanların en bilgisi olarak, Vaiz'in yazarı şöyle dedi: "Her şeyin bir mevsimi ve göklerin altındaki her amacın bir vakti vardır. Doğmanın vakti ve ölmenin vakti vardır; dikmenin zamanı ve ekileni toplamanın zamanı; öldürmenin bir zamanı ve iyileştirmenin bir zamanı; yıkmanın bir zamanı ve inşa etmenin bir zamanı; ağlamanın bir zamanı, ve gülmenin bir zamanı; yas tutmanın bir zamanı ve dans etmenin bir zamanı vardır.

## Ubikuitin Sisteminin Dayalı İlaçlar

Ubikuitin sisteminin nasıl çalıştığını, bozulmasının hastalıklara yol açabileceğini ve bu sistemin düzenlenebileceğini anladıktan sonra, ubikuitin sistemine dayalı tıbbi uygulamalar geliştirmenin zamanı gelmişti. Gördüğümüz gibi, proteinler insan vücudunda birçok önemli işlevi yerine getirir ve normal işlevleri ubikuitin sisteminin düzgün işleyişine bağlıdır. Yine de, ubikuitin sisteminin aşırı yüklendiğinde (çok fazla proteinin aynı anda parçalanması gerektiğinde) veya elemanlarından birinin işlevinin bozulduğu durumlarda, örneğin birindeki bir mutasyonun neden olduğu

gibi arızalandığı durumlar vardır. E2 (ubikuitin taşıyıcı proteinlerden biri) veya E3 enzimleri (ubikuitin ligaz proteinlerinden biri, bkz. Şekil 4). Ubikuitin sistemi düzgün çalışmadığında proteinler ya çok fazla ya da yetersiz parçalanabilir ve ardından bir hastalık gelişebilir. Kanser önemli bir örnektir. Vücudumuzdaki hücreler farklı bölünme oranlarına sahiptir. Bazıları birkaç günde bir bölünür (sindirim sistemini kaplayan epitel hücreleri veya kan "fabrikası" olan kemik iliği hücreleri). Beyin, kas ve yağ hücreleri gibi diğerleri ise hiç bölünmezler. Yine de diğerleri, kemik ve kıkırdak hücreleri de dâhil olmak üzere çok yavaş bölünür. Kanserde, etkilenen dokunun hücreleri hızla ve kontrolsüz bir şekilde bölünerek

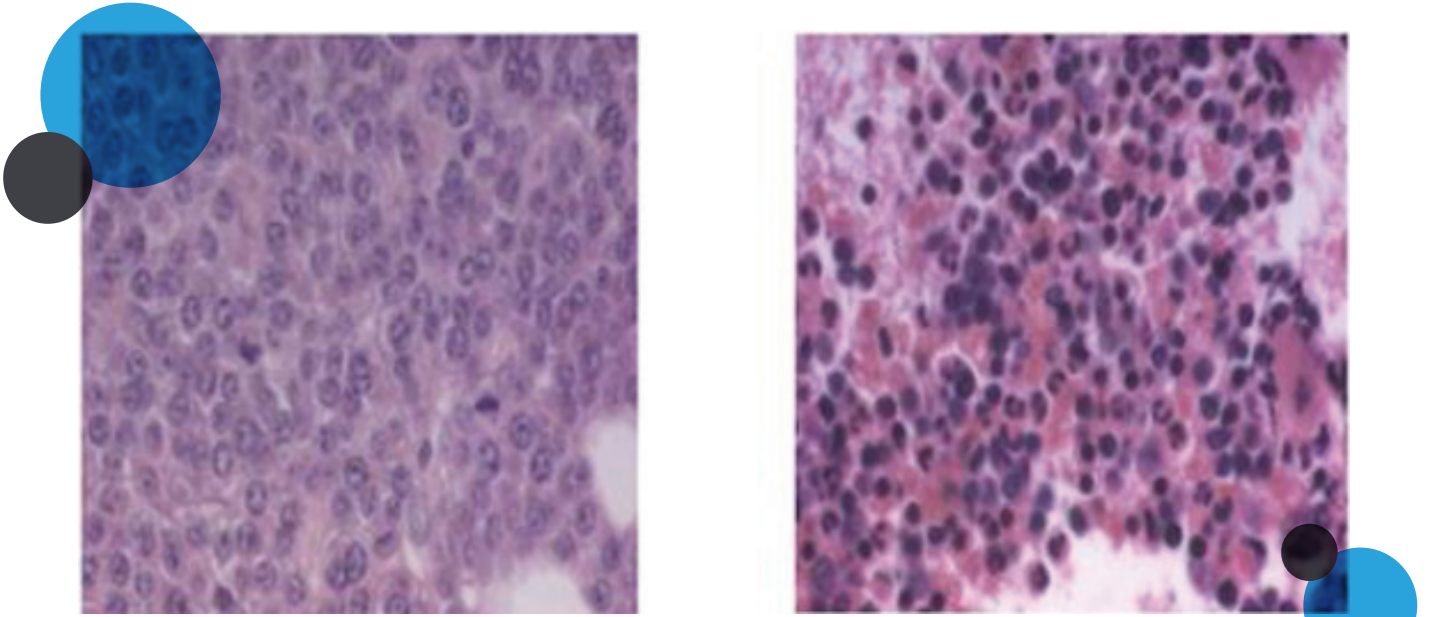
bir tümör oluşturur. Kanser nedenlerinden biri, ubikuitin sisteminin arızalanmasıdır. Bu, vücut hücre bölünmesini baskılayan çok fazla proteini parçaladığında veya hücre bölünmesini teşvik eden proteinleri parçalayamadığında olabilir. Bu durumlarda, hücreler bölünme hızlarını kontrolsüz bir şekilde artırabilir ve kanserli hale gelebilir. Bu mutlaka Ubikuitin sistemindeki bir arızanın sonucu değildir. Kanser "sinsi"dir ve ubikuitin sisteminin aşına olmadığı hücre bölünmesini teşvik eden ve onları parçalanması gereken proteinler olarak tanıyamayan "sinsi" proteinler oluşturabilir. Kanserli süreci başlatan bu proteinlerdir. Günümüzde kan kanserlerini, özellikle de antikor üreten hücreler olan lenfosit kan-

serini (multipl miyelom) tedavi etmek için kullanılan iki ilaç ailesi vardır. Bir ilaç ailesine proteazom inhibitörleri denir. Kanser hücrelerinde oluşan ve parçalanması gereken antikörlerin yıkımını engellerler; bu birikim ve alıkonma, kanserli hücreyi öldüren hücre stresine neden olur. Bu etki şeklinin kemoterapi gibi çoğu anti-kanser tedavisinden farklı olduğunu belirtmek ilginçtir ve bu fark, kemoterapiyi daha etkili hale getirmek için kemoterapi ilaçlarıyla birlikte proteazom inhibitörlerinin verilebileceği anlamına gelir. İkinci ailedeki ilaçlar, kansere neden olan proteinleri, aksi takdirde onları bağlamayacak olan ubikuitin ligazına "zorla" bağlayan bir molekül içerir. Bunlar, bir kafanın kansere neden olan proteine ve diğerinin ubikuitin ligazına bağlandığı "çift başlı" proteinlerdir. Ubikuitin ligaz daha sonra ubikitin'i kansere neden olan pro-

teine bağlar, bu da proteazom tarafından bozulmasına neden olur. Bu iki ilaç türü, multipl miyelomdan iyileşme olasılığını önemli ölçüde artırdı. Daha önce, bu hastalık tanıdan sonraki 2 yıl içinde insanları acı içinde öldürüyordu. Şimdi, bazı hastalarda multipl miyelom tedavi edilebilirken, diğerleri daha iyi yaşam kalitesi ile daha uzun süre hayatta kalıyor. Bu nedenle, ubikuitin sistemini anlamamız, hayat kurtaran ilaçların geliştirilmesine katkıda bulundu ve katkıda bulunmaya devam ediyor.

İşte tıptan araştırmaya yön değiştiren, bir hayat kurtarmaya ve aynı zamanda kariyerime değinen kişisel bir hikaye. Aralık 2004'te Nobel Ödülü'nü almak için İsveç'e geldiğimizde, İsrail büyükelçisi yerel Yahudi cemaatinin liderleriyle birlikte bize bir parti verdi. Bu parti hem Nobel Ödülü'nü

hem de aynı zamanda gerçekleşen Hanuka bayramını kutladı. Büyükelçi bize bir "hediye" hazırladı. Bu hediye kağıda sarılı bir kutu ve renkli bir fiyonk değil, İsveçli bir adamdı. O zamandan birkaç hafta öncesine kadar, bu adam Stockholm'deki bir hastanede, multipl miyelom hastası olarak ölüm döşeğindeydi. Son çaresi, hala deneysel olan bir ilaçtı, keşfettiğimiz ubikuitin sisteminin işlevine dayalı olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen Velcade® adlı bir proteazom inhibitörü. Şekil 6'da kemik iliğinin (tüm kan hücrelerini yapan "fabrika" olan ve vücudun en çok omur ve uzun kemiklerinin çekirdeğinde, uylukta bulunan doku) durumunun bir örneğini görebilirsiniz.



**Şekil 6** Velcade® öncesi ve sonrası bir multipl miyelom hastasından alınan kemik iliği. Multipl miyelom malignitesinde, normalde antikör üreten plazma hücreleri bir dönüşüme uğrar ve tüm kan hücrelerini yaratan "fabrika" olan kemik iliğinde kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar. (Sol) Proteazomu inhibe eden bir ilaç olan Velcade® ile tedavi öncesi bir hastanın kemik iliği. Kemik iliği, kontrolsüz bir şekilde çoğalan plazma hücreleriyle doluydu ve %41 kanserli plazma hücreleri içeriyordu. (Sağ) Velcade® ile tedaviden sonra aynı hastaya ait kemik iliği. Artık sadece %1 kanserli plazma hücresi içeriyor. Bu fotoğraf Millennium Pharmaceuticals'ın izniyle Prof. Ciechanover'a verildi. İlacın intravenöz olarak alınmasından birkaç gün sonra hasta ayağa kalkıp normal yaşamına dönebildi. Bir kişinin bize yaklaştığı, gözlerinde yaşlarla tutkuyla bizi kucakladığı ve (dolaylı da olsa) hayatını kurtardığımız için bize teşekkür ettiği o an benim için çok duygusal bir andı, tam bir döngüye girme anı. Bir doktor olarak orijinal kariyer yoluma devam etmemiş olsam da, araştırmalarım aracılığıyla, belki de tıp uygulamaya devam etseydim olabileceğimden daha derinden hayatları etkilemeye devam ettim.



# Genç Okurlara Öneriler

Büyüdüğünüzde ne olmak istediğinizden emin değilseniz, şunu yapmanızı tavsiye ederim: Kendinizi çok iyi hissettiğiniz ve yapmayı sevdiğiniz şeyin peşinden gidin. Çoğu zaman, bunlar bir araya gelir: Bir şeyi yapmayı gerçekten seviyorsanız ve bu sizin en büyük hobinizse, o zaman o işte de başarılı olursunuz. Kendinizi ona adayacak ve çalışacak ve yol boyunca engellerle nasıl başa çıkacağınızı öğreneceksiniz. Bir şeyi gerçekten seviyorsanız, başarısızlık olmadığını, bunun yerine öğrenilecek dersler olduğunu fark edecek ve kesinlikle gelecek olan başarıya doğru ilerleyeceksiniz. İnsanlar bana başarımın sırrını sorduklarında, ilk mesleğimde (tıpta) belki yeterince iyi olmadığını, ama çoğunlukla onu yeterince sevmeyi belirlemenin akıllıca olduğunu söylüyorum. Başka bir mesleğe geçmem gerektiğini anladım. Matematikte iyi olmadığını biliyordum, bu yüzden o alanda önemli bilgi gerektiren bir kariyere bile girişmedim. Aslında tıbbi seviyordum ama işin içine girince fark ettim ki bu meslekte (ki bu büyüleyici bir meslektir) yıllar içinde kendimi tekrar eder, aynı hastalıkları teşhis eder ve tedavi ederdim. Önemli ve ilginç olmasına rağmen, yenilik için daha uygun olduğumu düşündüm. Araştırmayı seçtim ve bunun benim hobim olduğunu hemen anladım. Ayrıca kendisi için büyük bir isim yapmış genç ve deneyimsiz bir süpervizör seçmeyi de biliyordum, uzun bir yol kat ettiğim Avram Hershko'dan bahsediyorum (ve birlikte Nobel Ödülü'nü aldık). Doktorla sonrası bursunu daha yeni tamamlamıştı ve onu bilerek seçtim çünkü bana bilinme-

yene doğru maceralı bir yol önerdi. Geleneksel olandan farklı bir yönde bir başlangıç noktası olan bir hipotezi vardı. Tabii bizim de şansa ihtiyacımız vardı. "Neden ubikuitin üzerinde çalışmaya karar verdiniz?" diye sorulduğunda cevap vermediğimi söylüyorum Bunun yerine proteinlerin nasıl bozulduğuna dair biyolojik problem üzerinde çalışmaya karar verdim. Biyokimyasal teknikler kullanarak bu biyolojik soru üzerinde çalışmak, bize ubikuitin'i ortaya çıkaran şeydir. Daha sonra, insan genomunu dizileme teknikleri, ubikuitin sisteminin tüm kapsamını ve birçok bedensel süreci düzenlemedeki önemli işlevini ortaya çıkardı. Sonunda, hayat kurtaran ilaçların geliştirilmesinde Ubikuitin mekanizmasının önemi keşfedildi, ancak şu anda bile yolun daha başındayız.

Neredeyse elli yıldır bu işin içindeyim ama her gün benim için ilk gün gibi. Yenilikçi fikirleriyle beni zenginleştiren genç ve yaratıcı insanlarla çevriliyim ve onlara deneyimlerimle katkıda bulunuyorum. Yenilik ve deneyimin buluşması büyüleyicidir ve genellikle doğru olan yeni fikirler gelişir. Benim için meslek sevgisinin başka hiçbir sevgiden farkı yok; anne-babasını, yakın arkadaşlarını ya da eşini sevmek gibi. O yüzden dileğim o profesyonel aşkı bulmanız ve size başarı getirmesi. Bu aşkın bilimde olması gerekmez, her alanda olabilir; sanatta, müzikte, mühendislikte, tıpta, hukukta veya mimaride. Önemli olan yaptığın şeyin sana bir eldiven gibi oturduğunu hissetmen. Bu, başarınızı ve başkalarına katkınızı garanti altına alacak ve uzun yıllar boyunca ilginizi ve merakınızı devam ettirecektir. Bilimi kariyer olarak seçenlere bir tavsiyem daha var. Bir hikâye anlatın. Bir etki yaratmak istiyorsanız, tutarlı olmanız

ve bir hikâye oluşturmanız gerekir. Potansiyel bir hikâyeye ilginç bir başlangıç bulur bulmaz, ısrar edin, geliştirin ve sürekli konudan konuya atlamayın. Bu, her gün başka bir yerde olmak gibidir; insanlar sizi tanıyamaz ve özel hikâyenizi tanımlayamaz. Prof. Hershko ve ben, "Bay Ubikuitin." Ubikuitin bizim hikâyemiz ve yepyeni bir araştırma alanı açmamızı, bilimde yeni yollar açmamızı ve nihayetinde hayat kurtarmaya yol açan bilgi üretmemizi sağlayan şey buydu. İlk makaleyi yayınladıktan sonra hikâyeyi bırakmış olsaydım, bunlar asla mümkün olmayacaktı. Sabırlı olmayı unutmayın ve bilimdeki amacımızın profesör olmak ve özellikle ödül almamak olduğunu unutmayın; başarılı olursan bunlar seni takip edecektir. Bilim adamları olarak amacımız, doğanın sırlarını ortaya çıkarmak ve belki de bunları insanlığın yararına kullanmaktır. Bilimin gerçek sınavı, birisi sizin haberiniz bile olmadan sizin deneyinizi Buenos Aires, New York veya Paris'te tekrarladığında ve sonra bir başkası bir takip deneyi yaptığında ve ardından bunun bir takibini yaptığında ve yavaş yavaş bir bütün olduğunda gelir, yeni bir inovasyon hikayesi ortaya çıkar. Bugün, Hayfa'daki Technion'daki küçük bir laboratuvarında, ilk olarak 1980'lerin başında keşfedilen bir sistemle dünya çapında çalışan binlerce insan var. Büyük ilaç şirketleri hayat kurtaran ilaçlar üretiyor, milyonlarca insan bundan faydalandı ve hayatları kurtarıldığında ve yaşam kaliteleri iyileştirildiğinde daha fazlası faydalanmaya devam edecek. Bu, herkesin hayal edebileceği en zevkli ödüldür.

## Çevirenler:

Merve Çalışır ve  
Dr. Adil Denizli